

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 842 736

②① N° d'enregistrement national : 02 09532

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 9/50

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 26.07.02.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.01.04 Bulletin 04/05.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : FLAMEL TECHNOLOGIES Société
anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : GUIMBERTEAU FLORENCE, CAS-
TAN CATHERINE et MEYRUEIX REMI.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME D'UNE PLULARITE DE MICROCAPSULES
PERMETTANT LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S) PEU SOLUBLE(S).

⑤⑦ L'invention concerne des microcapsules à libération
prolongée de principes actifs (PA) de faible solubilité, cons-
tituées d'un coeur contenant le PA et enrobé d'une couche
de polymère qui contrôle la libération du PA.

Le but est que ces microcapsules orales de PA peu so-
luble, aient une pellicule d'enrobage d'épaisseur suffisante
pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement
reproductible.

Ce but est atteint par les microcapsules selon l'invention
de diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, et dont la
pellicule d'enrobage contient un polymère filmogène (P1) in-
soluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal; un po-
lymère hydrosoluble (P2); un plastifiant (PL); et
éventuellement un agent tensioactif (TA) lubrifiant; qui sont
caractérisées en ce que leur pellicule d'enrobage représen-
te au moins 3 % p/p sec, de leur masse totale, et leur coeur
contient un PA peu soluble et un agent solubilisant (huile de
ricin hydrogénée polyoxyéthylénée) qui confère au coeur
dans lequel il est inclus des propriétés telles que le compor-
tement du coeur nu (non enrobé) dans un test de dissolution
TD donné, est le suivant: libération de 80 % du PA en moins
de deux heures.

L'invention concerne aussi les applications desdites mi-

crocapsules en galénique.

FR 2 842 736 - A1



Formulation pharmaceutique orale sous forme d'une pluralité de microcapsules permettant la libération prolongée de principe(s) actif(s) peu soluble(s)

Le domaine de l'invention est celui de la libération modifiée de principes actifs (PA) pharmaceutiques de faible solubilité.

Dans le présent exposé, l'expression "*libération modifiée*", désigne indifféremment une libération du (ou des) principe(s) actif(s) débutant dès la mise en contact de la forme galénique avec son milieu de dissolution (in vivo ou in vitro) ou bien encore une libération du (ou des) principe(s) actif(s) ne débutant qu'après une durée prédéterminée allant par exemple de 0,5 à plusieurs heures. Ainsi au sens de l'invention, une prolongation de la libération correspond à un temps de libération de 50% du (ou des) principe(s) actif(s) qui est typiquement de plusieurs heures et qui peut s'étendre de 0,25 à 20 heures, par exemple.

L'expression "*faible solubilité*" se rapporte à des principes actifs dont la solubilité dans l'eau est inférieure à 10 g/l à 25°C.

15

Plus précisément, l'invention concerne des formulations pharmaceutiques à libération prolongée de principes actifs de faible solubilité, cette formulation étant constituée d'une pluralité de microcapsules constituées d'un cœur contenant le principe actif de faible solubilité et enrobé d'une couche de polymère qui contrôle la libération du

20 PA.

Parmi les différents systèmes à libération modifiée, les systèmes galéniques à libération modifiée constitués d'une pluralité de microcapsules de type réservoir de diamètre moyen inférieur à 1000 microns, sont particulièrement avantageux. En effet, dans ces systèmes, la dose de principe(s) actif(s) à administrer se répartit entre grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg et un diamètre de 400 microns) et ce type de système présente, de ce fait, les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant;
- la sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible;
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en

principe(s) actif(s). On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de principe(s) actif(s) agressif;

- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires";
- il n'induit pas de dégradation du PA;
- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du (ou des) principe(s) actif(s) devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du (ou des) principe(s) actif(s).

Dans le cas cependant où la solubilité du PA est faible, la réalisation d'une forme microparticulaire à libération modifiée se heurte à une difficulté importante.

- La diffusion du principe actif à travers la pellicule d'enrobage entourant chaque microcapsule s'effectue sous l'action du gradient de concentration en PA dissous entre l'intérieur et l'extérieur de la microcapsule. En d'autres termes, c'est la différence de pression osmotique du PA entre l'intérieur et l'extérieur de la microcapsule qui est le moteur de la libération. La concentration interne en PA est la concentration à saturation. La concentration externe en PA est quant à elle négligeable, en conditions usuelles (dites "sink "). Le moteur de la libération est donc directement lié à la concentration à saturation du PA, c'est à dire à sa solubilité.

- Pour les PA peu solubles, la concentration à saturation en PA est peu élevée et la diffusion du PA vers l'extérieur est donc a priori très lente, même pour des pellicules d'enrobage peu épaisses .

Et de toutes façons, pour des pellicules d'enrobage de faibles épaisseurs, on se heurte aux difficultés suivantes :

- (a) Le dépôt d'une pellicule d'enrobage de très faible épaisseur n'est pas régulier : des lacunes côtoient des zones de surépaisseurs, et la libération du PA n'est pas prolongée.
- (b) Le contrôle industriel du procédé de dépôt d'une très faible épaisseur devient très délicat et peu reproductible.

- Par ailleurs, pour les pellicules d'enrobage plus épaisses, la libération du PA est extrêmement lente, voire inexistante.

La difficulté à modifier la libération d'un PA peu soluble explique le petit nombre de solutions techniques qui ont été proposées à ce jour.

S'agissant des systèmes galéniques, solides, multimicrocapsulaires, on connaît ceux
5 constitués par une multiplicité de particules ou microcapsules portant chacune du principe(s) actif(s) enrobé d'une couche de pelliculage à base d'éthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone, de stéarate de magnésium et d'huile de ricin, par exemple. Un tel système galénique est divulgué dans la demande PCT WO-96/11675. Ces microcapsules-réservoirs tirent de leur multiplicité un avantage, qui est un temps de vidange gastrique
10 plus régulier et reproductible. De plus, leur taille comprise entre 50 et 1 000 μm ainsi que les caractéristiques de leur enrobage permet d'accroître leur temps de transit dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal et, par suite, de maintenir l'absorption du principe(s) actif(s) pendant tout ou partie de ce temps de séjour dans l'intestin grêle. Mais, le système galénique multimicrocapsulaire selon le WO-96/11675 est perfectible en
15 ce qui concerne les PA peu solubles administrables oralement, car il ne propose pas de solution au problème de la diffusion d'un tel PA peu soluble à travers une pellicule d'enrobage d'une épaisseur suffisamment importante, par exemple de plusieurs microns.

S'agissant de l'art antérieur sur les microcapsules à libération modifiée de principe
20 actifs peu solubles, il convient de mentionner tout d'abord la demande de brevet PCT WO-99/49846 qui décrit une préparation pharmaceutique composée de particules submicroniques (0,05 à 10 μm) associant un principe actif peu soluble avec un composé phospholipidique, un composé modifiant les charges de surface et un polymère bloc. Cette préparation a pour objectif d'améliorer la biodisponibilité et la stabilité du principe actif et
25 trouve ses applications dans des formes injectables ou bien destinées à être administrées par voie oculaire ou nasale. Une forme à libération prolongée n'est obtenue qu'en cas d'injection intramusculaire.

La demande de brevet PCT WO-00/18374 décrit une invention de même nature que la précédente : le principe actif sous forme de particules submicroniques (< 1000 nm)
30 est stabilisé par un composé associé à la surface des particules et mélangé à un polymère. Ce mélange peut ensuite être mis sous forme de granules ou pellets et éventuellement de comprimé. Le principe actif est rapidement dissous et c'est l'augmentation de la biodisponibilité obtenue grâce à la réduction de taille qui permet d'avoir une concentration plasmatique efficace sur une période prolongée.

35 La demande de brevet GB-2 202 143 décrit des sphéroïdes de diamètre supérieur à 0,5 mm et de préférence supérieur à 0,8 mm, contenant le principe actif faiblement soluble

dispersé dans 70 à 99,5% de cellulose microcristalline. Cette forme matricielle ne requiert aucun enrobage contrôlant la libération du principe actif.

La demande de brevet JP-8073345 décrit un système à libération contrôlée composé d'un granulé pelliculé. Le granulé contient un principe actif faiblement soluble à
5 pH neutre et des acides inorganiques. Ce système propose donc une solution adaptée uniquement au cas des principes actifs basiques faiblement solubles.

Enfin, le brevet européen EP-B-0 249 587 concerne une préparation solide permettant la libération lente d'une substance active, faiblement soluble ($< 0,1$ % en poids). Cette préparation à libération contrôlée peut se présenter sous forme de gélules
10 comprenant des capsules constituées de granules enrobés. Les granules comprennent le principe actif peu soluble et un solubilisant constitué par le produit commercial Cremophor® RH 40 (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée : 40 motifs oxyde d'éthylène), ainsi que d'autres additifs tels que la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'amidon et le lactose. Ces granules de taille comprise entre 700 et 1120 μm sont revêtus
15 d'une couche d'enrobage en éthylcellulose, permettant le contrôle de la libération. Les ingrédients des granules que sont la polyvinylpyrrolidone, la cellulose, l'amidon de maïs et le lactose, semblent être les éléments du système de gel hydrophile propre à la forme galénique selon l'EP-B-0 249 587. Ces capsules comportent donc un seul constituant (éthylcellulose) dans leur couche d'enrobage, ce qui limite ses capacités en matière de
20 modification de la libération du principe actif. En particulier, il est douteux qu'une couche d'enrobage uniquement composée d'éthylcellulose (connue pour former des films imperméables), permette la libération d'un PA peu soluble, de manière contrôlée et industriellement reproductible, sur une durée de quelques heures, par exemple.

25 Aucune de ces demandes de brevet ne décrit des microparticules de type réservoir ou microcapsules pour lesquelles la libération prolongée du principe actif peu soluble est contrôlée par sa diffusion au travers d'une membrane, ayant une épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible. Elles n'enseignent pas non plus de quelle façon aboutir à un tel système.

30

Devant cette vacuité de l'art antérieur, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de proposer une forme à libération modifiée de PA peu soluble(s) constituée d'une pluralité de microcapsules, formée chacune par un cœur contenant le PA et enrobé d'une pellicule d'enrobage.

35 Un autre objectif de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de type réservoir de PA de faible solubilité, pour l'administration orale de

ce (ou ces) dernier(s), la pellicule d'enrobage de ces microcapsules ayant une épaisseur suffisante pour assurer une perméabilité contrôlée et industriellement reproductible.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de PA peu soluble(s), de taille inférieure à 1000 μm .

5 Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique orale et constituée d'un grand nombre (par exemple de l'ordre de plusieurs milliers) de microcapsules, cette multiplicité assurant statistique-ment une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

10 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une pluralité de microcapsules de PA peu soluble(s), pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil de libération prolongée et/ou éventuellement retardée, de telle sorte que le temps de demi-libération $t_{1/2}$ soit compris entre 0,25 et 20 heures.

15 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une forme orale à libération modifiée dans laquelle le (ou les) PA est (sont) sous forme de pluralité de particules enrobées individuellement pour former des microcapsules et dans laquelle il est possible de mélanger plusieurs principes actifs sous forme multimicrocapsulaire, libérés selon des temps de libération respectifs différents.

20 S'étant fixé tous les objectifs ci-dessus parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point un système galénique multimicrocapsulaire à libération prolongée de PA peu solubles:

- qui permette d'ajuster le temps de demi-libération du PA entre 0,25 et 20 heures,
- 25 - qui soit reproductible et aisé à mettre en œuvre industriellement grâce à un rapport de la masse de la pellicule d'enrobage à la masse de la particule, supérieur à 3 % p/p sec, de préférence supérieur à 5 % p/p sec, et, plus préférentiellement encore compris entre 3 et 40 % p/p sec.

30 Pour ce faire, les inventeurs ont eu le mérite de découvrir après de nombreux essais des microcapsules de structure particulière qui permettent de satisfaire aux objectifs rappelés ci dessus, parmi d'autres.

35 Ainsi, l'invention concerne des microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble, destinées à être administrées par voie orale et du type de celles :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- 5 • dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides
 - 10 du tractus gastro-intestinal
 - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2)
 - -III-- au moins un plastifiant (PL)
 - -IV-- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

caractérisées en ce que :

- 15 ➤ leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
- leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant qui confère au cœur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné,
- 20 est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure.

Il est intéressant de noter que cette structure originale de microcapsules avec un cœur comprenant un agent solubilisant et un enrobage à base de P1/P2/PL/(TA), est
 25 conçue de manière à améliorer significativement la solubilité du PA en solution aqueuse. Pour parvenir à cela, les microcapsules selon l'invention sont en effet réalisées de telle sorte qu'elles facilitent le mouillage de la surface des cristaux du PA par l'eau.

De préférence, les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :

- 30 ▪ fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
- fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de préférence entre 15 et 55%;
- fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de
- 35 préférence entre 5 et 25 %.

Selon une variante avantageuse, la pellicule d'enrobage comprend du composant TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

- 5 De préférence, la pellicule d'enrobage représente 3 à 40 % p/p sec de la masse totale des microcapsules.

Conformément à des modalités préférées de réalisation de l'invention, le cœur contenant le PA et l'agent solubilisant peut avoir l'une ou l'autre des structures suivantes :

10

Structure A

Le cœur est constitué d'une microbille agréée pour l'administration orale chronique, composée par exemple et de façon non limitative, de dérivés de la cellulose et/ou de composés hydrophiles tels que le sucrose et/ou le dextrose, etc .

15

Ce cœur neutre est recouvert d'une couche comprenant un mélange du PA et d'au moins un agents solubilisants tels que définis ci après.

Structure B

Le cœur est composé d'un monocristal de PA enrobé par une couche contenant l'agent solubilisant définis ci après.

20

Structure C

Le cœur est un granulé composé du mélange du ou des PA, d'un ou plusieurs excipients de granulation connus de l'homme de l'art et d'un ou plusieurs agents solubilisants définis ci après.

25

Outre le fait qu'ils permettent de résoudre le problème technique à la base de l'invention, l'une des nombreuses caractéristiques avantageuses de ces agents solubilisants est qu'ils appartiennent à la famille des excipients pharmaceutiques agréés pour l'administration orale chronique, par la plupart des autorités compétentes en la matière dans le monde.

30

De plus, ces solubilisants sont sélectionnés de telle sorte qu'ils n'induisent pas de dégradation du PA.

35

Par ailleurs, ces agents solubilisants ont pour particularité, dès lors qu'ils sont mis en solution aqueuse à une concentration de 20% p/p à 37°C, d'accroître de plus de 50% la solubilité du PA .

Ces agents solubilisants sont de préférence choisis de façon non exhaustive parmi les familles suivantes:

- (a) les polymères hydrophiles, de préférence :
 - PolyVinylPyrrolidone,
 - 5 - Alcool PolyVinylique,
 - dérivés hydrophiles de la cellulose de préférence l'hydroxypropylcellulose et/ou la CarboxyMéthylCellulose,
 - maltodextrines,
 - polyéthylèneglycol (PEG);
- 10 (b) les tensioactifs, de préférence :
 - Copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - SodiumDodécylSulfate,
 - esters de saccharose et de sorbitan,
 - 15 - Phospholipides,
 - Polyéthylène glycol(PEG)-stéarate,
 - Disodiumpamoate,
 - huiles polyoxyéthylénées,
 - polysorbates;
- 20 (c) ou encore parmi les séquestrants, de préférence les cyclodextrines ;
- (d) et leurs mélanges.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, la fraction massique [agent solubilisant] x 100/ [agent solubilisant + PA] est supérieure ou égale à 5 % et de

25 préférence comprise entre 10 et 98%.

De préférence, P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- 30 • les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
- et leurs mélanges.

De préférence, P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 35 • les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
- les polyacrylamides,
- les poly-N-vinylamides,

- les poly-N-vinyl-lactames,
- les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- 5 • et leurs mélanges.

De préférence, PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant:
glycérides acétylés, glycérolmono-stéarate, glycéryltriacétate,
10 glycéroltributyrate,
- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant:
dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctylphthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
acétyltributylcitrate, acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthylcitrate,
- 15 • les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant:
diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
- les azélates,
- les benzoates,
- 20 • les huiles végétales,
- les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
- les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,
- 25 • les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- l'acide salicylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- 30 • la cutine,
- l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
- et leurs mélanges.

De préférence, TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 35 • les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins
ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant
préférés,

- et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
 - les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
 - les stéarylfumarates, de préférence de sodium,
 - le béhénate de glycérol,
 - et leurs mélanges.

Cette préparation selon l'invention permet de réaliser une forme multimicrocapsulaire à libération modifiée de PA peu solubles, le temps de demi-libération du PA pouvant être ajusté entre 0,25 et 20 heures de façon reproductible grâce à l'utilisation d'une pellicule d'enrobage que l'on peut qualifier de pellicule d'enrobage de diffusion, suffisamment épaisse.

Par ailleurs, pour des PA peu solubles dont la fenêtre d'absorption est limitée, une telle pluralité de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg et un diamètre moyen de 400 microns) présente les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA "*dose dumping*". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PA agressif.
- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.

Les PA peu solubles utilisés pour la préparation des microcapsules à libération modifiée, de préférence contrôlée, selon l'invention peuvent être choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

- 5 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémiant, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuro-leptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, anti-migraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou
10 antiallergiques.

De préférence, le ou les PA est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : prazosine, acyclovir, nifedipine, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazépine, fluoxétine, alprazolam,
15 famotidine, ganciclovir, spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine, amoxicilline, paracétamol, métoclopramide, vérapamil et leurs mélanges.

- S'agissant de la préparation des microcapsules selon l'invention, cela renvoie à des techniques de microencapsulation accessibles à l'homme du métier, dont les principales
20 sont résumées dans l'article de C. DUVERNEY et J. P. BENOIT dans "L'actualité chimique", décembre 1986. Plus précisément, la technique considérée est la microencapsulation par pelliculage, conduisant à des systèmes "réservoir" individualisés par opposition aux systèmes matriciels.

Pour plus de détails, on se référera au brevet EP-B-0 953 359.

25

- Les particules de PA de granulométrie désirée et nécessaire à la réalisation des microcapsules selon l'invention peuvent être des cristaux de PA pur et/ou ayant subi un prétraitement par l'une des techniques conventionnelles en la matière, comme par exemple la granulation, en présence d'au moins un agent liant classique et/ou d'un agent modifiant
30 les caractéristiques de solubilité intrinsèque du PA.

La présente invention vise également un médicament comprenant les microcapsules telles que définies ci-dessus.

- Ce médicament peut être sous forme solide : comprimé, gélule, poudre, etc ou sous
35 forme liquide, par exemple suspension aqueuse.

Conformément à l'invention, il est également proposé à titre de solution aux problèmes évoqués au début du présent exposé, à savoir : libération modifiée, de préférence prolongée, de PA peu solubles, dans une forme galénique avalable aisément, le tout dans une perspective de couverture thérapeutique longue, efficace et sûre,

5 d'utiliser une pluralité de microcapsules :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- 10 • dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - 15 → -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
 - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
 - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

caractérisées en ce que :

- 20 ➤ la pellicule d'enrobage des microcapsules représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de la masse totale,
- le cœur des microcapsules contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant qui assure les propriétés suivantes : il confère au cœur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé)
- 25 dans un test de dissolution TD donné, est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure ;

pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble et administrable par voie orale, avalable aisément et qui se libère in vivo de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.

30

Selon encore un autre de ses objets, la présente invention concerne une méthode de traitement thérapeutique, dans laquelle on a recours à un médicament tel que défini ci-dessus en tant que produit *per se* ou en tant que produit obtenu par le procédé sus-décrit.

L'invention sera mieux comprise sur le plan de sa composition de ses propriétés et
35 de son obtention, à la lecture des exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de faire ressortir les variantes de réalisation et les avantages de l'invention.

DESCRIPTION DES FIGURES :

- La Figure 1 représente la courbe du pourcentage de PA dissous (% D) en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 1, dans le test de dissolution TD.
- La Figure 2 représente la courbe du pourcentage de PA dissous (% D) en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 2, dans le test de dissolution TD.
- La Figure 3 représente la courbe du pourcentage de PA dissous (% D) en fonction du temps (t) en heures (H), des microcapsules de l'exemple 3, dans le test de dissolution TD.

Exemple 1**1.1 - Préparation de microcapsules de Spironolactone :***Etape 1 : Granulé*

- 180 g de spironolactone, 100 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor ® RH 40 et 120 g de Povidone (Plasdone ® K29/32) sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose Celphere®CP – 305 (ASAHI KASEI ; diamètre compris entre 300 et 500 µm) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt ®GPC-G1.

Etape 2 : Enrobage

- 50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 1,60 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 0,16 g de Dibutyl-Sébacate, 0,64 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor ® RH 40 et 0,80 g de povidone (Plasdone® K29/32) dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

1.2 - Composition des microcapsules :

Ingrédients	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés Spironolactone	94.00	
- Sphères de cellulose	(62,7)	50
- Plasdone® K29/32	(9,4)	
- Cremophor® RH 40	(7,8)	
- Spironolactone	(14,1)	
Enrobage	6.00	
- Ethocel® 7 Premium	(3,0)	3,2
- Plasdone® K29/32	(1,5)	
- Cremophor® RH 40	(1,2)	
- Dibutyl Sébacate	(0,3)	

1.3 -Accroissement de la solubilité

- 5 Dans une solution aqueuse à pH 6,8 et comportant 20 % en poids de Cremophor ® RH 40, la solubilité à 25°C de la spironolactone, qui sans agent solubilisant est de l'ordre de 38 mg/l, est multipliée par un facteur 5 .

10 1.4 – Test de Dissolution (TD) :

La cinétique de libération de la spironolactone est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3ème édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm).

- 15 Le test TD est tout d'abord réalisé sur des granulés non enrobés, puis sur des microcapsules comprenant ces granulés.

Résultat du test TD :

- 20 - Granulés non enrobés : la libération est complète (supérieure à 97% dissolution) à t = 1 heure.
- Microcapsules : Le résultat est présenté dans la FIG.1 ci-jointe.

- 25 La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil à libération modifiée sur 8 h, de spironolactone très faiblement soluble (0,02 g/l). La membrane représente 6% du poids de la microcapsule, ce qui assure un profil de libération reproductible dans un procédé industriel.

Exemple 2**2.1 - Préparation de microcapsules de Spironolactone :****5 *Etape 1 : Granulé***

180 g de spironolactone, 100 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor® RH 40 et 120 g de Povidone (Plasdone® K29/32) sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 300 et 500 µm) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt® GPC-G1.

Etape 2 : Enrobage

50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 1,44 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 0,16 g d'huile de ricin, 0,64 g de copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène (Lutrol® F-68) et 0,96 g de povidone (Plasdone® K29/32) dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt®.

20 2.2 - Composition des microcapsules :

Ingrédients	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés Spironolactone - Sphères de cellulose - Plasdone® K29/32 - Cremophor® RH 40 - Spironolactone	94.00 (62,7) (9,4) (7,8) (14,1)	50
Enrobage - Ethocel 7 Premium - Plasdone K29/32 - Lutrol F-68 - Huile de ricin	6.00 (2,7) (1,8) (1,2) (0,3)	3,2

2.3 - Test TD:

La cinétique de libération de la spironolactone est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3ème édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, 5 détection UV 240 nm).

Résultat test TD :

Le résultat est présenté dans la FIG.2 ci-jointe

- 10 La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil à libération modifiée sur 8 h, de spironolactone très faiblement soluble (0,02 g/l). La membrane représente 6% du poids de la microcapsule, ce qui assure un profil de libération reproductible dans un procédé industriel.

15

Exemple 3

3.1 - Préparation de microcapsules de Spironolactone :

20 *Etape 1 : Granulé*

- 35 g de spironolactone, 2,5 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor ® RH 40, 12.5 g de Povidone (Plasdone® K29/32) et 200 g de lactose sont préalablement mélangés à sec dans un granulaturer de laboratoire (Mi-PRO / Pro-C-ept) pendant 5 minutes. Ce mélange 25 pulvérulent est ensuite granulé à l'eau (20 g). Les granules sont séchés à 40°C en étuve ventilée, puis calibrés sur grille de 500 µm. On sélectionne par tamisage la fraction 200-500 µm.

Etape 2 : Enrobage

- 30 50 g de granules obtenus précédemment sont enrobés par 1,88 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 Premium), 0,23 g d'huile de ricin, 0,75 g d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40 motifs oxyde d'éthylène), commercialisée sous la marque Cremophor ® RH 40 et 0,90 g de povidone (Plasdone® K29/32) dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

35

3.2 - Composition des microcapsules :

Ingrédients	% massique	Formule de fabrication (en g)
Granulés Spironolactone - Lactose - Plasdone ®K29/32 - Cremophor® RH 40 - Spironolactone	93.00 (74,40) (4,65) (0,93) (13,02)	50
Enrobage - Ethocel ®7 Premium - Plasdone® K29/32 - Cremophor® RH 40 - Huile de ricin	7.00 (3,50) (1,68) (1,40) (0,42)	3,76

5 3.3 -Test :

La cinétique de libération de la spironolactone est déterminée par un test de dissolution (Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3ème édition, milieu tampon phosphate pH 6,8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm).

10

Résultat du test TD :

Le résultat est présenté dans la FIG.3 ci-jointe

- 15 La composition des microcapsules décrite ci-dessus permet d'obtenir un profil à libération modifiée sur 12 h, de spironolactone très faiblement soluble (0,02 g/l). La membrane représente 7% du poids de la microcapsule, ce qui assure un profil de libération reproductible dans un procédé industriel.

20

REVENDICATIONS

-1- Microcapsules permettant la libération modifiée d'au moins un PA peu soluble, destinées à être administrées par voie orale et du type de celles :

- 5 • constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- 10 • dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- 15 • dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal ;
 - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
 - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
 - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

caractérisées en ce que :

- 20 ➤ leur pellicule d'enrobage représente au moins 3 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
- 25 ➤ et leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant qui confère au cœur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure.

-2- Microcapsules selon la revendication 1, caractérisées en ce que les composants P1, P2, PL de la pellicule d'enrobage satisfont aux caractéristiques suivantes :

- 30 ▪ fraction massique en poids sec de P1 par rapport à la masse totale de l'enrobage, comprise entre 40 et 90% et de préférence entre 50 et 80%;
- fraction massique en poids sec P2/P1+P2 comprise entre 15 et 60 % et de préférence entre 15 et 55%;
- fraction massique en poids sec PL/P1+PL comprise entre 1 et 30 % et de préférence entre 5 et 25 %.

-3- Microcapsules selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que la pellicule d'enrobage comprend du composant TA à raison de 2 et 20 % et de préférence entre 4 et 15 % de la masse totale de l'enrobage sec.

5 -4- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que l'agent solubilisant est choisi parmi les familles suivantes:

(a) les polymères hydrophiles, de préférence :

- PolyVinylPyrrolidone,
- 10 - Alcool PolyVinyle,
- dérivés hydrophiles de la cellulose de préférence l'hydroxypropylcellulose et/ou la CarboxyMéthylCellulose,
- Maltodextrines,
- polyéthylèneglycol (PEG);

15

(b) les tensioactifs, de préférence :

- Copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- SodiumDodécylSulfate,
- 20 - esters de saccharose et de sorbitan,
- Phospholipides,
- Polyéthylène glycol(PEG)-stéarate,
- Disodiumpamoate,
- huiles polyoxyéthylénées,
- 25 - polysorbates;

(c) ou encore parmi les séquestrants, de préférence les cyclodextrines ;

(d) et leurs mélanges.

30

-5- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que la fraction massique $\frac{[\text{agent solubilisant}]}{[\text{agent solubilisant} + \text{PA}]} \times 100$ est supérieure ou égale à 5 % et de préférence comprise entre 10 et 98%.

35

- 6- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que P1 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:
- les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, de préférence l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose,
- 5 • les dérivés acryliques,
- les polyvinylacétates,
 - et leurs mélanges.
- 7- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce
- 10 que P2 est sélectionné dans le groupe de produits suivants:
- les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
 - les polyacrylamides,
 - les poly-N-vinylamides,
 - les poly-N-vinyl-lactames,
- 15 • les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
 - les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
 - et leurs mélanges.
- 20 -8- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que PL est sélectionné dans le groupe de produits suivants:
- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant: glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- 25 • les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitraate, acétyltriéthylcitraate, tributylcitraate, triéthyl-citraate,
- 30 • les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
 - les huiles végétales,
 - les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
- 35 • les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
 - les succinates; de préférence le dibutylsuccinate,

- les butyrates,
 - les esters de l'alcool cétylique,
 - l'acide salicylique,
 - la triacétine,
 - 5 • les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
 - la cutine,
 - l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
 - et leurs mélanges.
- 10 -9- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisées en ce que TA est sélectionné dans le groupe de produits suivants:
- les tensioactifs anioniques, de préférence dans le sous-groupe des sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
 - 15 • et/ou les tensioactifs non ioniques, de préférence dans le sous-groupe suivant:
 - les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
 - les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
 - les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
 - 20 ○ les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
 - les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
 - les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
 - le béhénate de glycérol,
 - 25 ○ et leurs mélanges.
- 10- Microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisées en ce que les PA peu solubles sont choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :
- 30 antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypo-lipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques,
- 35 psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

-11- Microcapsules selon la revendication 10, caractérisées en ce que le (ou les) PA peu soluble(s) est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : prazosine, acyclovir, nifedipine, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, sulpiride, terfenadine, carbamazépine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, 5 spironolactone, acide acétylsalicylique, quinidine, morphine, amoxicilline, paracétamol, métoclo-pramide, vérapamil et leurs mélanges.

-12- Médicament comprenant les microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

10

-13- Médicament selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il est sous forme solide de préférence : comprimé, gélule ou poudre, ou sous forme liquide, de préférence : suspension aqueuse.

15 -14- Utilisation de microcapsules :

- constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage appliquée sur le cœur et régissant la libération prolongée du (ou des) PA,
- dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 microns, de préférence compris 20 entre 800 et 50 microns et plus préférentiellement encore compris entre 600 et 100 microns,
- dont la pellicule d'enrobage de chaque microcapsule contient les composants suivants :
 - -I-- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides 25 du tractus gastro-intestinal ;
 - -II-- au moins un polymère hydrosoluble (P2) ;
 - -III- au moins un plastifiant (PL) ;
 - -IV- et éventuellement au moins un agent tensioactif (TA) lubrifiant ;

25

caractérisées en ce que :

30

- leur pellicule d'enrobage représente au moins 4 % p/p sec, de préférence au moins 5% p/p sec de leur masse totale,
- et leur cœur contient au moins un PA et au moins un agent solubilisant qui confère au cœur dans lequel il est inclus des propriétés telles que le comportement du cœur nu (non enrobé) dans un test de dissolution TD donné, 35 est le suivant : libération de 80 % du PA en moins de deux heures, de préférence en moins d'une heure;

35

pour fabriquer un médicament à base d'au moins un PA peu soluble et administrable par voie orale, avalable aisément et qui se libère in vivo de manière contrôlée, prolongée, et éventuellement retardée.

1/2

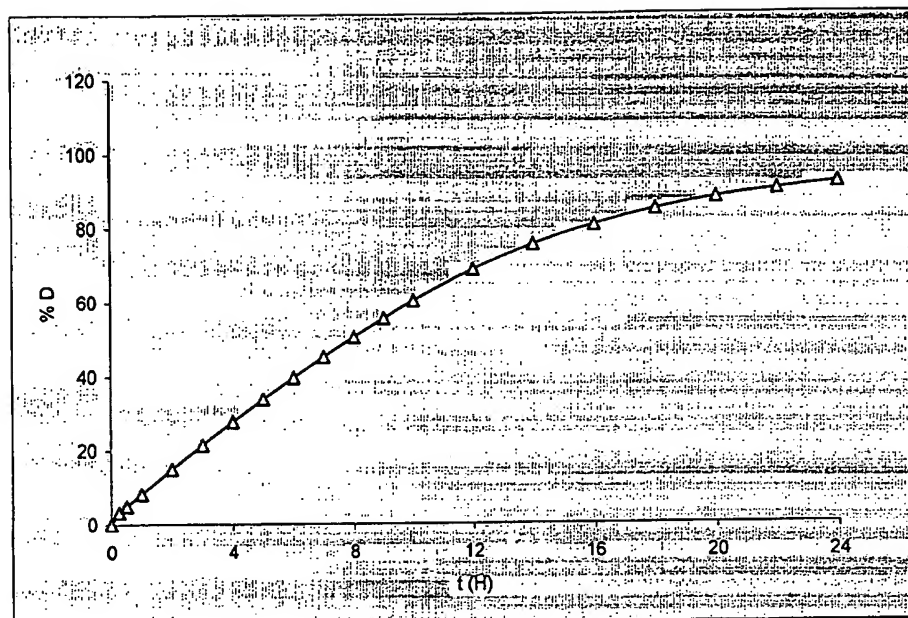


FIG. 1

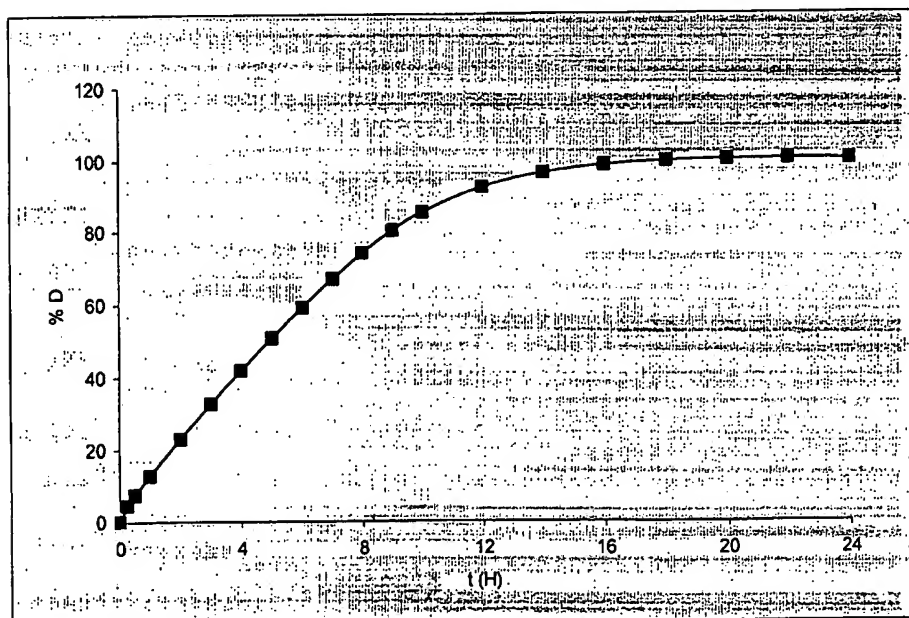


FIG. 2

2/2

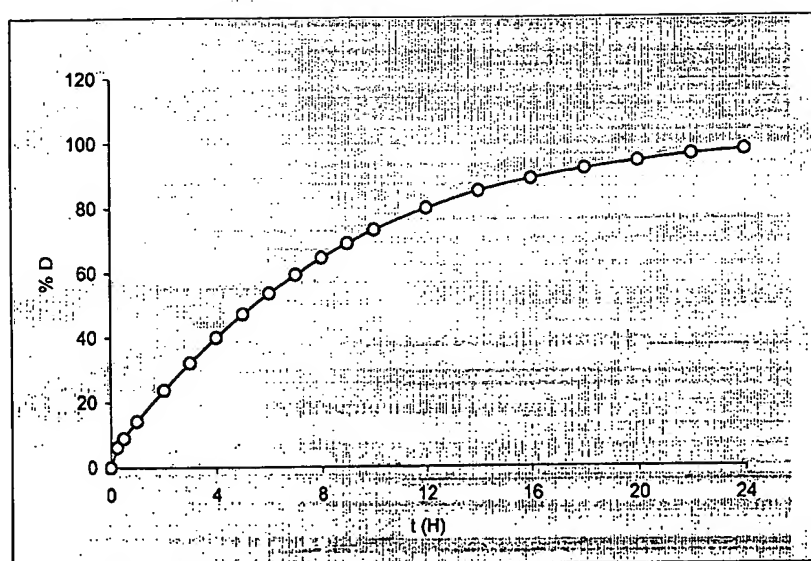


FIG. 3



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 625174
FR 0209532

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 5 084 278 A (A.M.MEHTA) 28 janvier 1992 (1992-01-28) * revendications * * exemples * * colonne 4, ligne 13 - ligne 66 * * colonne 5, ligne 32 - colonne 6, ligne 6 * * * colonne 7, ligne 52 * * colonne 8, ligne 3 - colonne 9, ligne 3 * * ---	1-14	A61K9/50
X	CA 2 068 366 A (FAULDING) 11 novembre 1992 (1992-11-11) * revendications * * page 4, ligne 39 - page 5, ligne 4 * * page 5, ligne 11 - ligne 15 * * page 8, ligne 7 - ligne 32 * * page 9, ligne 30 - ligne 38 * * page 10, ligne 13 - ligne 21 * * page 11, ligne 2 - ligne 8 * * page 11, ligne 15 - ligne 19 * * page 12, ligne 5 - ligne 17 * * exemples 1-3 * ---	1-14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int. CL.7) A61K
X	US 5 286 497 A (D.L.HENDRICKSON ET AL.) 15 février 1994 (1994-02-15) * revendications 1-8 * * colonne 4, ligne 25 - ligne 68 * * colonne 5, ligne 20 - ligne 36 * * colonne 5, ligne 64 - colonne 6, ligne 36 * * colonne 7, ligne 17 - ligne 42 * * colonne 7, ligne 60 - colonne 8, ligne 8 * * * exemples I, II * --- -/--	1-14	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 avril 2003		Scarponi, U	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12/96 (P04C14)



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 625174
FR 0209532

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 4 894 240 A (E.J. GEOGHEGAN ET AL.) 16 janvier 1990 (1990-01-16) * revendications * * colonne 4, ligne 47 - ligne 59 * * colonne 5, ligne 10 - ligne 21 * * colonne 5, ligne 53 - colonne 6, ligne 2 * * exemples 5,6,8 *	1-14	
X	WO 02 39984 A (FLAMEL) 23 mai 2002 (2002-05-23) * revendications *	1-14	
X,D	EP 0 709 087 A (FLAMEL) 1 mai 1996 (1996-05-01) * revendications *	1-14	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (InLCL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 avril 2003		Scarponi, U	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0209532 FA 625174**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 09-04-2003
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5084278 A	28-01-1992	AUCUN	
CA 2068366 A	11-11-1992	CA 2068366 A1	11-11-1992
US 5286497 A	15-02-1994	US 5439689 A US 5470584 A AT 147982 T AU 653223 B2 AU 1632692 A CA 2068980 A1 DE 69216910 D1 DE 69216910 T2 DK 514814 T3 EP 0514814 A1 ES 2099764 T3 FI 922270 A GR 3022927 T3 IE 921603 A1 IL 101896 A JP 5178747 A KR 244010 B1 NO 921973 A NZ 242730 A ZA 9203474 A	08-08-1995 28-11-1995 15-02-1997 22-09-1994 26-11-1992 21-11-1992 06-03-1997 22-05-1997 10-02-1997 25-11-1992 01-06-1997 21-11-1992 30-06-1997 02-12-1992 04-08-1996 20-07-1993 02-03-2000 23-11-1992 27-09-1994 27-01-1993
US 4894240 A	16-01-1990	IE 56999 B1 US 5616345 A US 5364620 A AT 66813 T BE 901359 A1 CH 662507 A5 DE 3485023 D1 EP 0149920 A2 JP 1915956 C JP 6043312 B JP 60156617 A PH 22003 A US 4891230 A US 4917899 A US 5002776 A US 4721619 A	11-03-1992 01-04-1997 15-11-1994 15-09-1991 16-04-1985 15-10-1987 10-10-1991 31-07-1985 23-03-1995 08-06-1994 16-08-1985 02-05-1988 02-01-1990 17-04-1990 26-03-1991 26-01-1988
WO 0239984 A	23-05-2002	FR 2816840 A1 AU 2079602 A WO 0239984 A2	24-05-2002 27-05-2002 23-05-2002

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0209532 FA 625174

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date d'09-04-2003.
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 709087 A	01-05-1996	FR 2725623 A1	19-04-1996
		AT 188117 T	15-01-2000
		AU 3807795 A	06-05-1996
		BR 9509286 A	14-10-1997
		CA 2160762 A1	19-04-1996
		DE 69514192 D1	03-02-2000
		DE 69514192 T2	13-07-2000
		EP 0709087 A1	01-05-1996
		ES 2140641 T3	01-03-2000
		WO 9611675 A2	25-04-1996
		IL 115646 A	16-07-2000
		JP 10509427 T	14-09-1998
		US 6022562 A	08-02-2000
		ZA 9508762 A	09-05-1996

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82